

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 6 月 13 日 (13.06.2002)

PCT

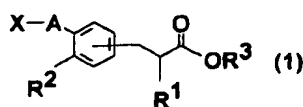
(10) 国際公開番号
WO 02/46161 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 213/40, 213/56, 213/643, 213/75, 237/14, A61K 31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/44, 31/50, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 9/10
- (74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/10564
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001 年 12 月 4 日 (04.12.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2000-369370 2000 年 12 月 5 日 (05.12.2000) JP
特願2001-257390 2001 年 8 月 28 日 (28.08.2001) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮地弘幸 (MIYACHI, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市大字久下1676-41 Saitama (JP). 村上浩二 (MURAKAMI, Kouji) [JP/JP]; 〒329-0207 栃木県小山市美しが丘3-9-7 Tochigi (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 02/46161 A1

(54) Title: SUBSTITUTED CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 置換カルボン酸誘導体



(57) Abstract: Novel substituted carboxylic acid derivatives which bind as ligand to human peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) to activate the receptor and thereby exhibit potent effects of decreasing neutral fat, cholesterol, and blood sugar; and a process for preparing the derivatives. Specifically, substituted carboxylic acid derivatives represented by the general formula (1), and pharmaceutically acceptable salts and hydrates of the derivatives, and a process for preparing the derivatives, the salts, or the hydrates. (1)

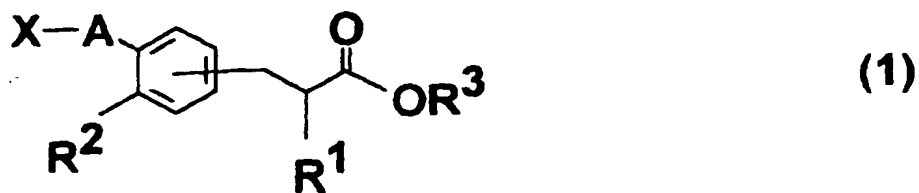
[続葉有]



(57) 要約:

ヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体 (PPAR) のリガンドとして受容体に結合して活性化し、強力な中性脂質低下作用、コレステロール低下作用、血糖低下作用を示す新規な置換カルボン酸誘導体及びそれらの製造法を提供する。

一般式(1)



で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物およびそれらの製造法に関する。

明 細 書

置換カルボン酸誘導体

技術分野

本発明はヒトペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPARと略す)アゴニスト、特にヒト PPAR α アイソフォームに対するアゴニストとして高脂血症や肥満症、糖尿病等の代謝性疾患の治療に有効な置換カルボン酸誘導体とその付加塩及びこれらの製造方法並びにこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)はステロイド受容体、レチノイド受容体やサイロイド受容体等と同様核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存性の転写因子であり、これまでに組織分布を異にする三つのアイソフォーム(α 型、 δ (又は β)型、 γ 型)がヒトをはじめ種々の動物種で同定されている(*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1992, 89, 4653)。この内 PPAR α は脂肪酸の異化能の高い肝臓や腎臓等に分布しており、特に肝臓において高発現が認められ(*Endocrinology*, 1995, 137, 354)、脂肪酸の代謝や細胞内輸送に関連する遺伝子(例えばアシル CoA 合成酵素、脂肪酸結合タンパク質やリポ蛋白リパーゼ)及びコレステロールや中性脂質の代謝に関連するアポリポ蛋白(AI、AII、CIII 等)遺伝子の発現を制御している。PPAR δ は神経細胞を中心として生体内各組織に普遍的に発現している。PPAR δ の活性化により脂肪細胞が分化誘導される事が報告されている(*J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 21920)。また PPAR δ の活性化によりコレステロールの逆転送系が活性化されその結果善玉コレ

ステロールとも呼ばれる高比重リポたんぱく質が増加し、一方動脈硬化症の主因である酸化低比重リポたんぱく質の基質である小型低比重リポたんぱく質が減少する事も報告されている(*Proc. Natl.*

Acad. Sci., 2001, 98, 5306)。PPAR γ は脂肪細胞に高発現していて脂肪細胞の分化に関与している(*J.Lipid.Res.*, 1996, 37, 907)。この様にPPARの各アイソフォームは特定の臓器や組織において特異的な機能を果たしている。

また、PPAR α のノックアウトマウスは加齢に伴い高中性脂肪血症及び低血糖症を呈し、さらに白色脂肪細胞の増加を主とした肥満になる事が報告されており(*J.Biol.Chem.*, 1998, 273, 29577, *J.Clin. Invest.*, 1998, 102, 1083, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1999, 96, 7473)、PPAR α が血中脂質(コレステロール及び中性脂質)や血中グルコースの恒常性及びエネルギーバランスの調節において重要な役割を果たしている事が強く示唆されている。

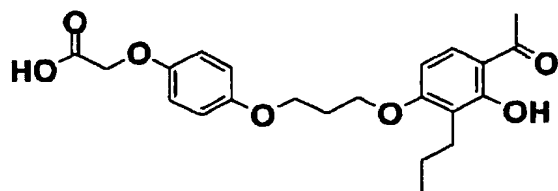
ところで、従来より高脂血症治療薬、特に高トリグリセライド血症治療薬としてフィブラート系薬剤が汎用されている。このフィブラート系薬剤の作用機作としてPPAR α の活性化が報告されている(*J.Lipid.Res.*, 1996, 37, 907)。更にフィブラート系薬剤がインスリン抵抗性モデル動物において体重や脂肪組織重量の増加抑制、更には低下した耐糖能を正常化させる事が報告されており(*J.Biol.Chem.*, 2000, 275, 16638, *Biochem. Biophys. Res. Commn.*, 2000, 271, 445)、PPAR α がインスリン抵抗性の改善にも関与している事が示されている。

しかしフィブラート系薬剤の示すPPAR α 活性化作用は弱く、効力の面で決して満足のいくものではない。またフィブラート系薬剤に関しては胃腸障害、発疹、頭痛、肝機能障害、腎機能障害や胆石等の種々の副作用が報告されていて、その原因としてフィブラート系薬剤の示す種々の非特異的な作用が原因と考えられており、特異的なメ

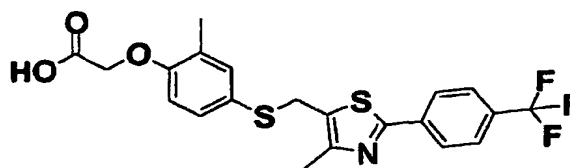
カニズムによる代謝性疾患治療薬の開発が望まれている。

PPAR γ 活性化薬に関してはピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのチアゾリジンジオン誘導体が上市されているが、これらの薬物では肝障害や心障害が報告されており、使用にあたり十分な注意及び厳密な管理が必要とされている。従ってその治療効果及び毒性等の副作用の両面で未だ十分に臨床上満足のできる薬物は得られていないのが現状である。

PPAR δ 活性化薬に関しては L-165041 や GW501516 なる化合物が知られているが文献的紹介に留まっており、上市されるには至っていない。



L-165041



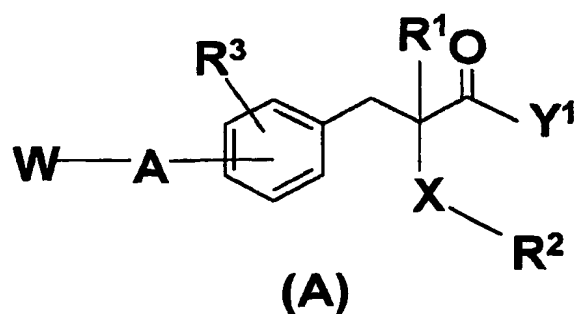
GW501516

PPAR という核内転写因子の糖代謝、脂質代謝調節機構に関する役割及び高脂血症や肥満症、糖尿病等の病態との関わりを考えると、PPAR 特にヒト型 PPAR リガンドとして直接結合してヒト型 PPAR を活性化しうる化合物を創製する事ができれば極めて特異的なメカニズムによる代謝性疾患治療薬としての医薬用途が期待される。

本発明の置換カルボン酸誘導体の類似構造化合物としては以下に示す化合物群等が報告されている。

公開特許公報 特開平 11-158144 号（エスエス製薬株式会社）に血糖低下作用及び脂質低下作用を有する α -置換フェニルプロピオン酸誘導体として

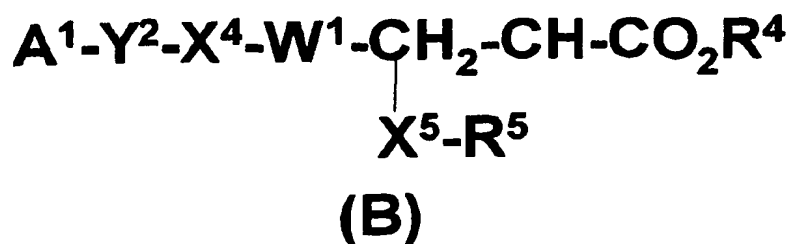
一般式(A)



(式中、Wは(置換)ラクタム環を表し、Aはアルキレン基またはアルキレンオキシ基を表し、XはO、S、NH、CH₂を表し、Y¹はアミノ基、水酸基又はアルコキシ基を表し、R¹は水素原子又はアルキル基等を表し、R²はアルキル基またはフェニル基等を表し、R³は水素原子、アルキル基またはアルコキシ基等を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は連結部分のAにカルボニル基やアミド基を含まない点及び末端置換基であるWにラクタム環を含む点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒトPPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

国際公開番号 W098/28254号(日本ケミファ株式会社)に血糖降下作用を有する化合物として一般式(B)

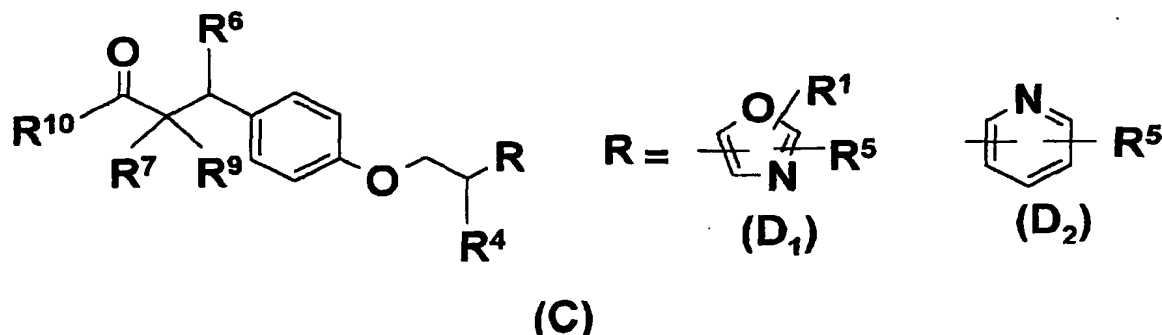


(式中、A¹は置換基を有していても良いアリール基又は複素環基を表し、Y²は炭素数1から5のアルキレン鎖を表し、X⁴は結合手、酸素原子または硫黄原子を表し、W¹は置換基を有していても良いナフタ

レン環、キノリン環、インドール環、ベンズイソキサゾール環又はベンゾ[b]チオフェン環を表し、 R^4 は水素原子または炭素数1から8のアルキル基を表し、 X^5 は酸素原子または硫黄原子を表し、そして R^5 は置換基を有していても良い炭素数1から8のアルキル基、アラルキル基またはアリール基を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は連結部分の Y^2 及び X^4 にカルボニル基やアミド基を含まない点及びプロピオン酸の3位に結合する W^1 は複素環である点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

国際公開番号 W098/07699 号(日本たばこ産業株式会社)に血糖降下作用及び脂質低下作用を有するプロピオン酸誘導体として一般式(C)

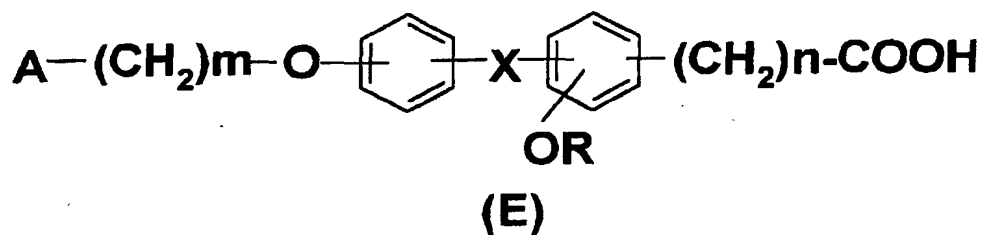


(式中、 R は D_1 及び D_2 で示される置換基を表し、 R^1 は芳香族環、シクロアルキル基及び複素芳香族環を表し、 R^5 はアルキル基を表し、 R^4 は水素原子またはアルキル基を表し、 R^6 は水素原子または R^9 と連結して二重結合を形成していても良く、 R^7 はカルボキシル基、アシル基、置換基を有していても良いアルコキシカルボニル基、アルキル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、 NHR^8 基及び OR^8 基を表し、 R^8 は置換基を有していても良いアシル基及びアルコキシカルボニル基を表し、 R^9 は水素原子、アル

キル基、アルコキシカルボニル基を表し、 R^{10} は水素原子、アミノ基、アルコキシ基、アルキル基、アリールオキシ基及びアラルキルオキシ基を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物の R を含む側鎖部分のベンゼン環との連結様式は酸素原子に限定されている点で本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

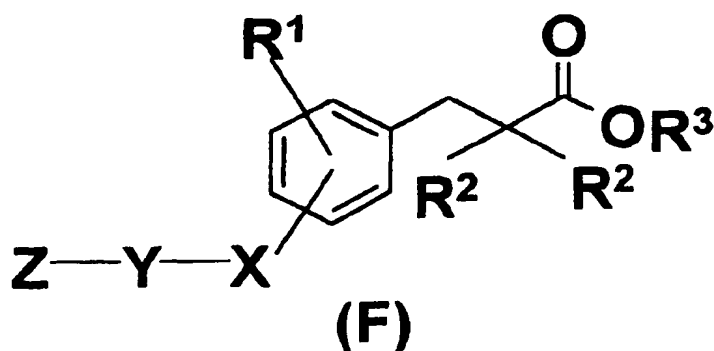
公開特許公報 昭 63-91354 号 (山之内製薬株式会社) にロイコトリエン受容体作動作用を有するカルボン酸誘導体として一般式 (E)



(式中、A は水素原子またはフェニル基を表し、m は 3 から 10 の整数を表し、n は 1 から 6 の整数を表し、X は CONH 基或いは NHCO 基を表し、R はカルボキシ低級アルキル基又はカルボキシ低級アルキルカルバモイル基(但し、A がフェニル基の時は R はカルボキシ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基である)を表す)で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は R 基部分には全てにカルボニル基が存在するので本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

US5227490 号 (メルク株式会社) にフィブリノーゲン受容体拮抗作用を有するカルボン酸誘導体として一般式 (F)



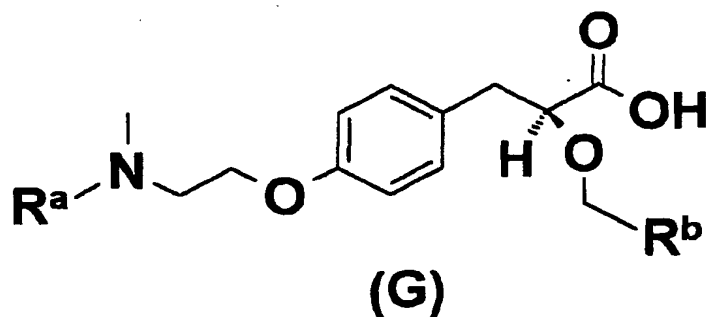
(式中、 R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{4-10} アルキル基、アリール基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ C_{0-6} アルキル基、カルボキシ C_{0-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-4} アルキルスルホニル C_{0-6} アルキル基、 C_{0-4} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、アリール C_{0-10} アルキルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{2-10} アシルアミノ C_{0-6} アルキル基、 C_{1-4} カルボアルコキシ C_{0-6} アルキル基又はハロゲン原子を表し、 R^2 は同一または相異なって水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール C_{0-4} アルキル基、アリール C_{0-6} アルコキシ基、置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表し、 R^3 は水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはアリール C_{1-10} アルキル基を表し、 X は酸素原子、硫黄原子、 SO 基、 SO_2 基、 CO 基、 NR^4CO 基、 $CONR^4$ 基、 CH_2 基、 $CH=CH$ 基、 NR^4CS 基を表し、 Y は無置換または置換基を有していても良い C_{1-10} アルキル基、 C_{4-8} シクロアルキル基、アリール基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボニル基、 C_{0-3} アルキルアリール C_{0-3} アルキルカルボキシアミド基、 C_{0-3} アルキルアリールオキシ C_{0-3} アルキル基、 $CONH$ 基、 $NHCO$ 基または $(CH_2)_m-Q-(CH_2)_n$ 基(但し、 Q は酸素又は硫黄から選ばれる 1 から 3 種類のヘテロ原子を含む C_{3-8} 員環複素環を表し、 m と n は 0 から 4 である)を表し、 Z は NR^4R^5 基(但し、 R^4 と R^5 は同一または相異なって水素原子、 C_{1-6} アルキル基、アリール C_{1-10} アルキル基で

アルキル基は無置換または C_{1-4} アルコキシ基、カルボキシ C_{0-6} アルキル基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子または窒素、酸素及び硫黄より選択される 1-3 のヘテロ原子を含む 4-9 員環の単環又はビシクロ環で置換されていても良い) または置換基を有していても良いグアニジノ基を表す) で表される化合物が報告されている。

しかしながらこれらの化合物は γ 基部分に全て置換基を有していても良いアミノ基を必ず含むアミノ酸誘導体である事から本発明の化合物とは構造が異なり、またこれらの化合物がヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

PPAR α 作動作用を報告している特許に関しては、国際公開番号 WO 97/25042 号 (スミスクラインビーチャム株式会社) に PPAR α 及び PPAR γ 作動作用を有する化合物として

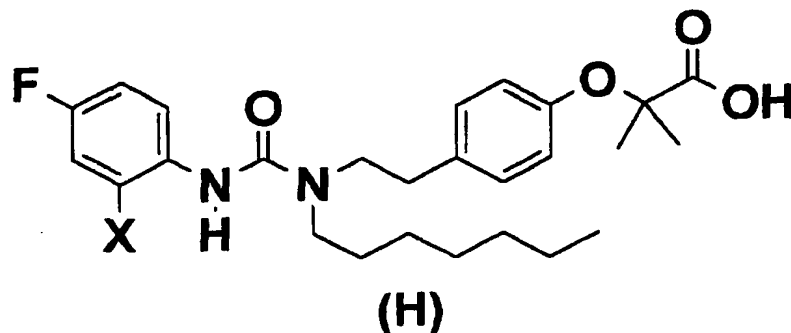
一般式 (G)



(式中、 R^a は 2-ベンズオキサゾリル基または 2-ピリジル基を表し、 R^b はメトキシメチル基またはトリフルオロメチル基を表す) で表される化合物が報告されている。しかしながらこれらの化合物はカルボキシ基を含む側鎖とベンゼン環の連結様式がメチレン基に限定されている点で本発明の化合物とは構造が異なり、更にヒト PPAR α 結合活性、転写活性化作用を有する事は記述されていない。

国際公開番号 W097/36579 (グラクソウエルカム株式会社) に PPAR α 作動作用を有する化合物として

一般式 (H)



(式中、Xは水素原子またはフッ素原子を表す)で表される化合物が報告されている。

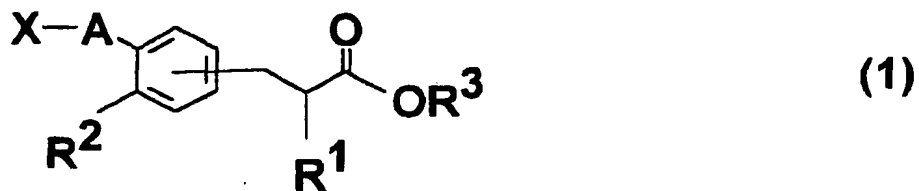
しかしながらこれらの化合物はカルボキシル基を含む側鎖とベンゼン環の連結様式が酸素原子に限定されている点で本発明の化合物とは構造が異なり、又 PPAR α の転写活性化作用も決して満足のいく強さではない。

食生活やライフスタイルの急激な変化に伴い虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の頻度が増加し問題となっている。この動脈硬化性疾患の主たる危険因子として高脂血症、糖尿病、高血圧が考えられており、その病態にはインスリン抵抗性の存在が重要であるとされているが、その成因基盤として内臓脂肪の蓄積による肥満が深く関与している事が明らかとなっている。そこでこれらの疾患に対し総合的に有効でかつ安全性の高い代謝性疾患治療薬の開発が臨床上望まれている。

発明の開示

本発明者らは、代謝性疾患治療薬として有効性及び安全性の高い構造上新規な薬物の創製を目的としてかかるヒト PPARの特異的な役割に着目し、鋭意研究を重ねた結果下記一般式(1)で表される新規置換カルボン酸誘導体が優れたヒト PPAR結合活性並びに転写活性化作用

を有する事を見出し本発明を完成した。即ち本発明は一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、炭素数 1 から 4 の低級アルキル基または炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、 R^2 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A 部分は $-NHCO-$ 、 $-CH_2NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCOCH_2-$ または $-CONHCH_2-$ の連結様式を表し、X は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または Y-O-Ph 基(但し Y は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または無置換ないし置換基を有していても良いピリダジニル基を表し、Ph はフェニレン基を表す)を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は A 置換基あるいは R^2 置換基のパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物に関する。

本発明における一般式(1)で表される化合物の塩類は慣用のものであって、金属塩例えばアルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アルミニウム塩等薬理学的に許容しうる塩が挙げられる。また本発明における一般式(1)で表される化合物及びその合成過程において得られる化合物の中には酸付加塩とする事ができる化合物が存在するが、その場合の酸としては薬理学的に許容し得る無機酸、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、あるいは有機酸、例えばマレイン酸、フマル酸、酢酸、シュウ酸、酒石酸、ベンゼンスルホン酸等が挙げられる。

また、本発明における一般式(1)で表される化合物には、プロピオ

ン酸部分に基づく光学異性体が含まれる事がある。また一般式(1)で表される化合物の合成の過程で得られる化合物の中には幾何異性体の混合物が含まれる場合がある。そのような異性体及びそれらの混合物はすべてこの発明の範囲内に含まれるものである。

各光学異性体は立体選択的な合成法により製造する事ができる。またそれらは光学活性なアルコール誘導体や光学活性なオキサゾリジノン誘導体と反応させて得られるジアステレオマリックなエステル誘導体やオキサゾリジノン誘導体を分別結晶又はクロマトグラフィーの手法により分離する事により製造する事もできる。さらにそれらはキラル支持体を使用するクロマトグラフィーの手法により製造する事もできる。

本発明の一般式(1)において、「炭素数1から4の低級アルキル基」とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等の直鎖もしくは分岐した炭素数1から4のものが挙げられる。

「炭素数1から3の低級アルコキシ基」とは、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、プロポキシ等の直鎖もしくは分岐した炭素数1から3のものが挙げられる。

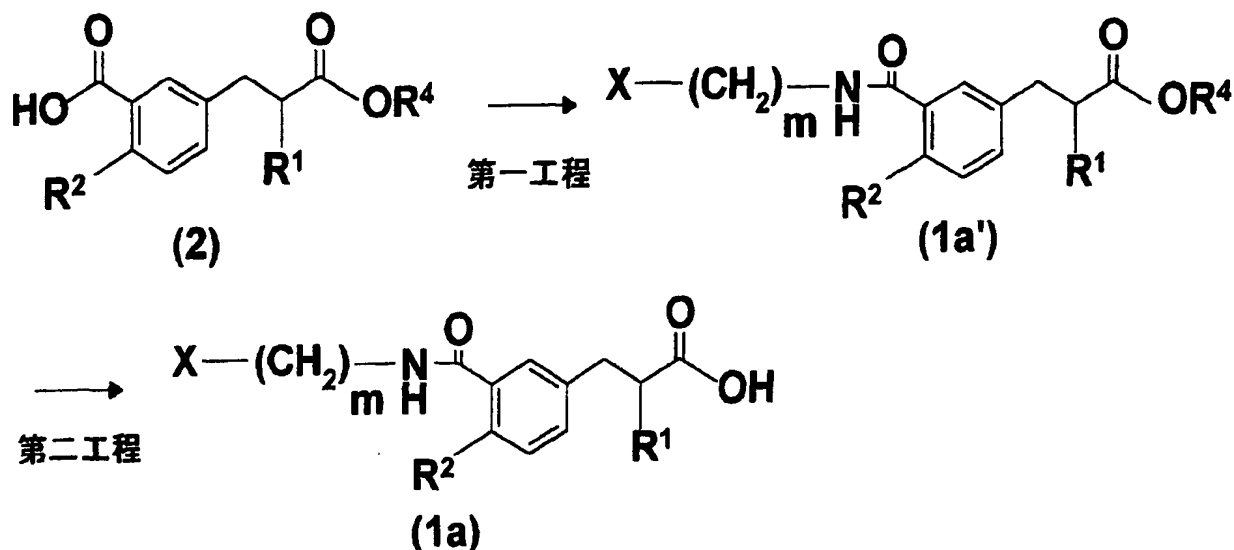
「無置換または置換基を有していても良いピリジル基」で許容される置換基は炭素数1から4の低級アルキル基、ハロゲン原子等が挙げられる。

「無置換または置換基を有していても良いピリダジニル基」で許容される置換基はハロゲン原子等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

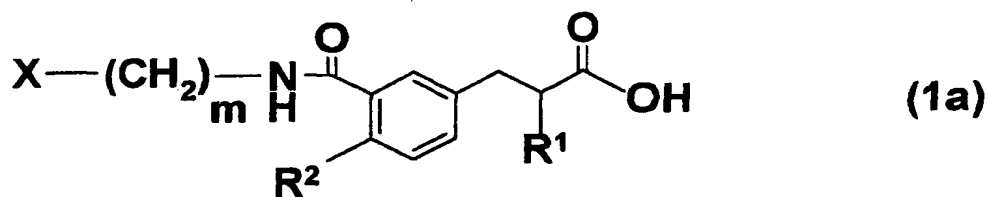
上記一般式(1)である化合物のうちA部分の結合様式が -NHCO- または $\text{-CH}_2\text{NHCO-}$ であり、 R^3 が水素原子であり、カルボン酸残基部分の置換位置が R^2 のパラ位である一般式(1a)で表される化合物は例えば以

下の方法により製造することができる(スキーム 1)。

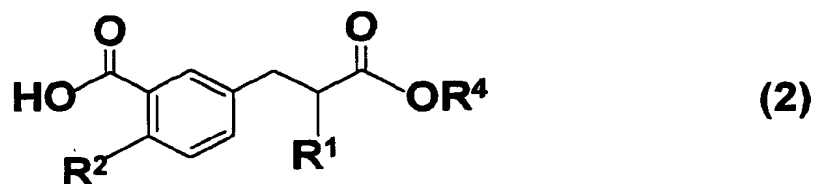


スキーム 1

すなわち、一般式(1a)



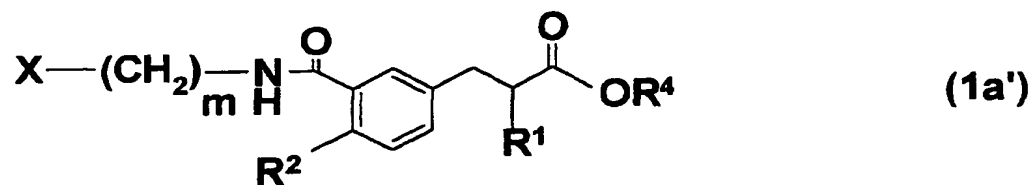
[式中、R¹ は水素原子、炭素数 1 から 4 の低級アルキル基または炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、R² は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、X は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または Y-O-Ph 基(但し Y は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または無置換ないし置換基を有していても良いピリダジニル基を表し、Ph はフェニレン基を表す)を表し、m は 0 または 1 を表す]で示される化合物は一般式(2)



[式中、 R^1 、 R^2 は前述の通りであり、 R^4 は炭素数1から4の低級アルキル基を表す]で表される化合物(特願 2000-157600)と一般式(3)



[式中、X及びmは前述の通り]で表される化合物を反応させる(第一工程)事により合成することができる一般式(1a')



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、X及びmは前述の通り]で表される化合物のCOOR⁴部位を加水分解する(第二工程)事により製造する事ができる。

第一工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

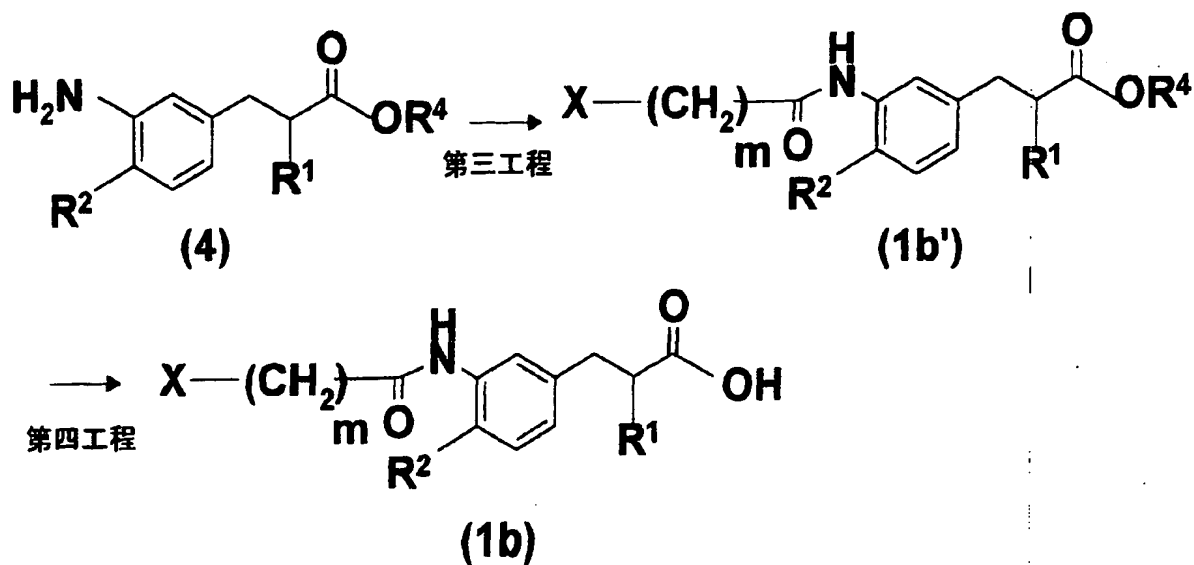
「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、またはピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下または非存在下で更には添加剤の存在下または非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、またはピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

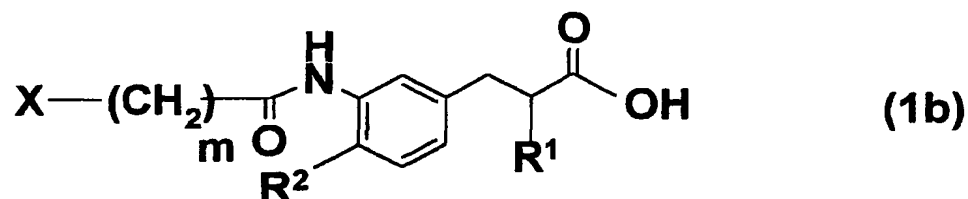
第二工程の反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びこれらアルカリ金属水酸化物とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

上記一般式(1)である化合物のうちA部分の結合様式が-CONH-または-CH₂CONH-であり、R³が水素原子である一般式(1b)で表される化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 2)。

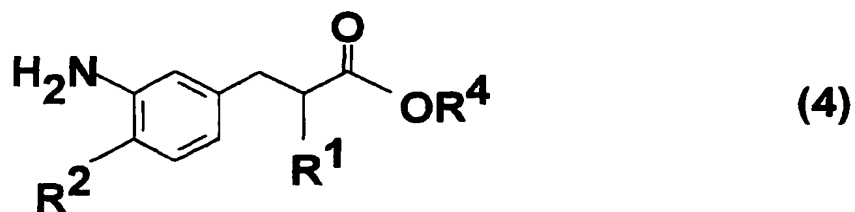


スキーム 2

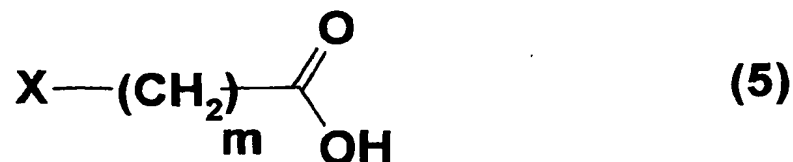
すなわち一般式(1b)



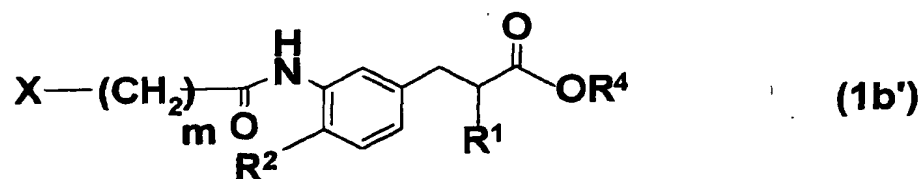
[式中、 R^1 は水素原子、炭素数 1 から 4 の低級アルキル基または炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、 R^2 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、 X は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または $\text{Y}-\text{O}-\text{Ph}$ 基(但し Y は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または無置換ないし置換基を有していても良いピリダジニル基を表し、 Ph はフェニレン基を表す)を表し、 m は 0 または 1 を表す]で示される化合物は一般式(4)



[式中、 R^1 及び R^2 は前述の通りであり、 R^4 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される化合物(特願 2000-158424)と一般式(5)



[式中、X 及び m は前述の通り]で表される化合物を反応させる(第三工程) 事により合成する事ができる一般式(1b'))



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、X 及び m は前述の通り]で表される化合物の COOR⁴ 部位を加水分解する(第四工程) 事により製造する事ができる。

第三工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、またはピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

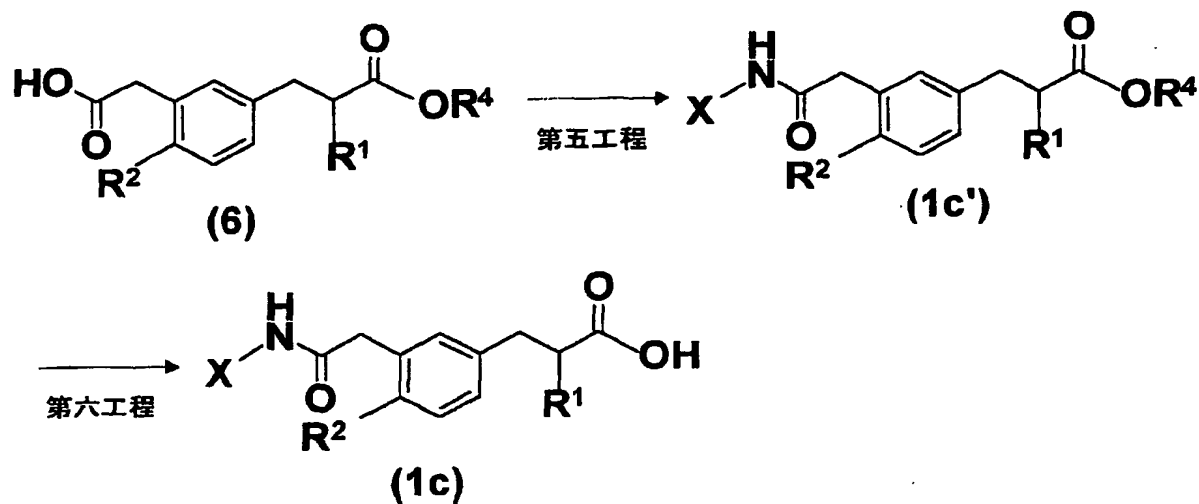
カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下または非存在下で更には添加剤の存在下または非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、またはピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第四工程の反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びこれらアルカリ金属水酸化物とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

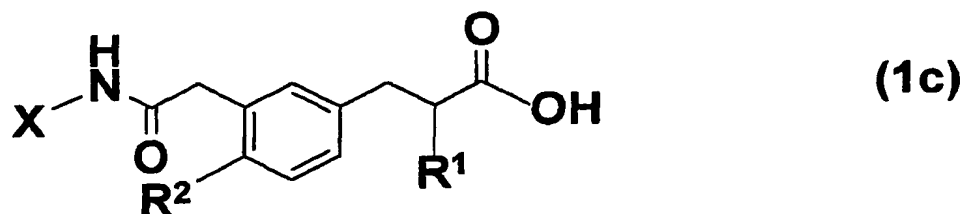
次に本発明の上記一般式(1)である化合物のうちA部分の結合様式が-NHCOCH₂-であり、R³が水素原子である一般式(1c)の化合物は以下の方法により合成する事ができる(スキーム 3)。

18

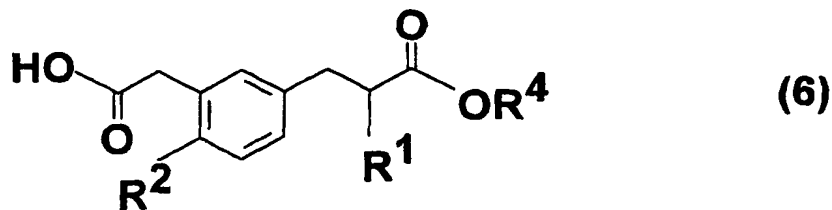


スキーム 3

すなわち、一般式(1c)



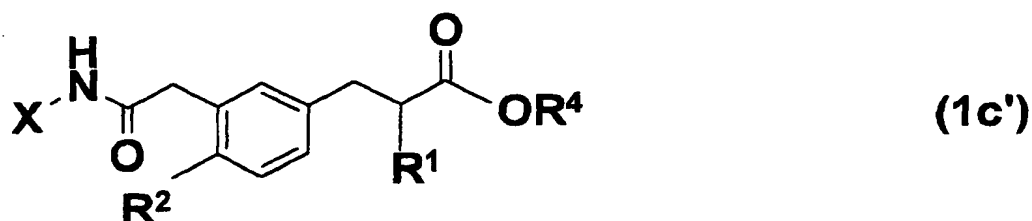
[式中、R¹は水素原子、炭素数1から4の低級アルキル基または炭素数1から3の低級アルコキシ基を表し、R²は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表し、Xは無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基またはY-O-Ph基(但しYは無置換ないしは置換基を有していても良いピリジル基または無置換ないし置換基を有していても良いピリダジニル基を表し、Phはフェニレン基を表す)を表す]で示される化合物は一般式(6)



[式中、 R^1 及び R^2 は前述の通りであり、 R^4 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される化合物(特願 2000-158424)と一般式(7)



[式中、X は前述の通り]で表される化合物を反応させる(第五工程)事により合成する事ができる一般式(1c')



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び X は前述の通り]で表される化合物の COOR^4 部位を加水分解する(第六工程)事により製造する事ができる。

第五工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、またはピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

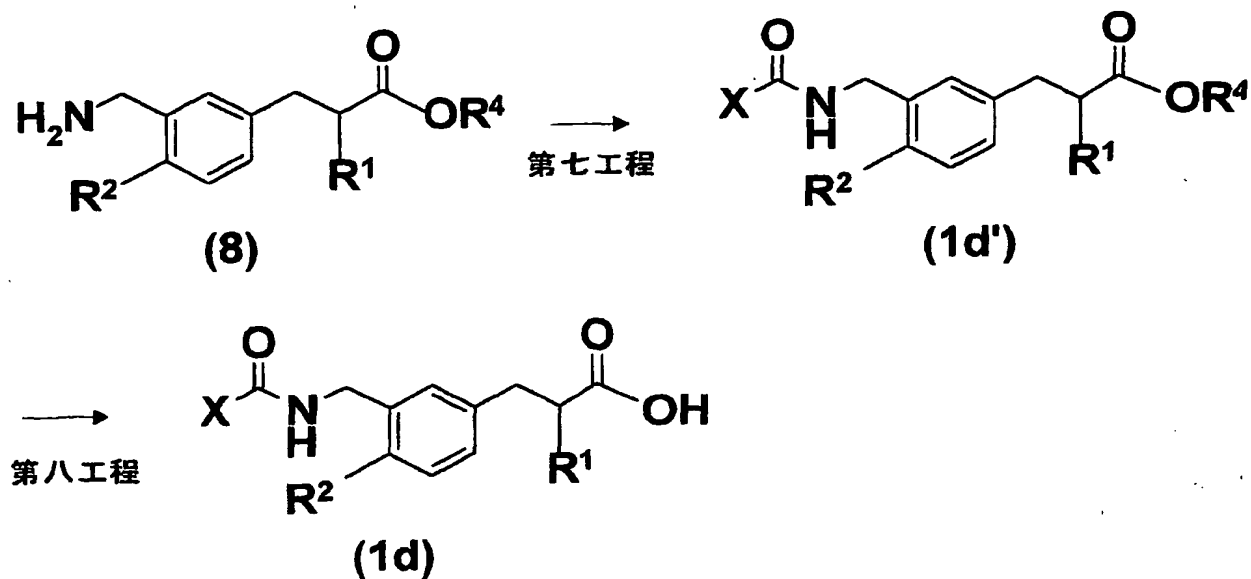
カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下または非存在下で更には添加剤の存在下または非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、またはピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第六工程の反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びこれらアルカリ金属水酸化物とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

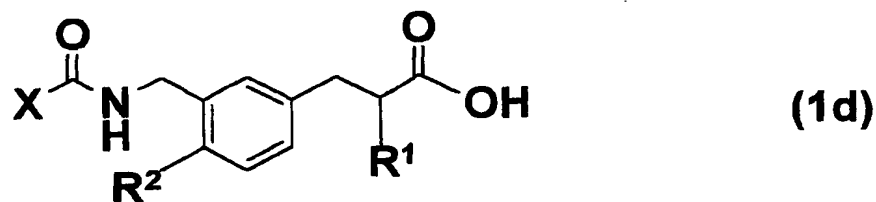
また、上記一般式(1)である化合物のうち A 部分の結合様式が-CO-NHCH₂-であり、R³ が水素原子である一般式(1d)の化合物は例えば以下の方法により製造することができる(スキーム 4)。

21

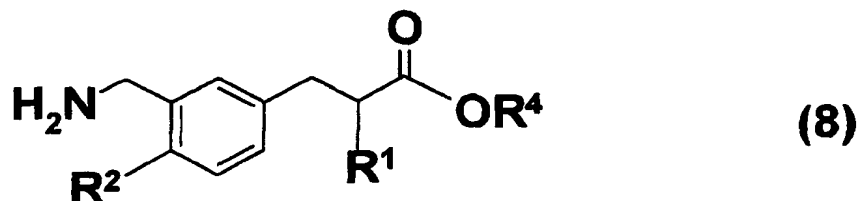


スキーム 4

すなわち、一般式(1d)



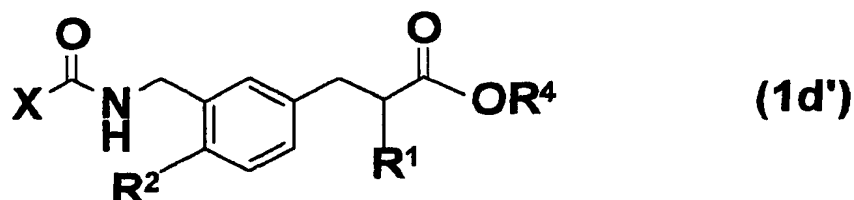
[式中、 R^1 は水素原子、炭素数1から4の低級アルキル基または炭素数1から3の低級アルコキシ基を表し、 R^2 は炭素数1から3の低級アルコキシ基を表し、Xは無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基またはY-O-Ph基(但しYは無置換ないしは置換基を有していても良いピリジル基または無置換ないし置換基を有していても良いピリダジニル基を表し、Phはフェニレン基を表す)を表す]で示される化合物は一般式(8)



[式中、 R^1 及び R^2 は前述の通りであり、 R^4 は炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表す]で表される化合物 (特許出願 2000-158424) と一般式 (9)



[式中、X は前述の通り]で表される化合物を反応させる (第七工程) 事により合成する事ができる一般式 (1d')



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 及び X は前述の通り]で表される化合物の COOR^4 部位を加水分解する (第八工程) 事により製造する事ができる。

第七工程の反応はカルボキシル基をそのまま、または反応性の誘導体に変換して実施する事ができる。

「カルボキシル基の反応性誘導基」としては酸塩化物、酸臭化物、酸無水物、カルボニルイミダゾール等が挙げられる。反応性誘導体を用いた反応の場合には、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、塩基として例えば水素化ナトリウムのようなアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、またはピリジン、トリ

エチルアミンのような有機塩基の存在下または非存在下に実施する事ができる。

カルボン酸体のままで反応を行う場合には塩化メチレン、クロロホルム、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等の溶媒中縮合剤の存在下塩基の存在下または非存在下で更には添加剤の存在下または非存在下実施する事ができる。

縮合剤としては例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。塩基としては例えば水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、またはピリジン、トリエチルアミンのような有機塩基が挙げられる。添加剤としては *N*-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミドや 3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン等が挙げられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

第八工程の反応はアルカリ性条件下で行う事ができる。アルカリ性条件としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム及びこれらアルカリ金属水酸化物とメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の混合物等が用いられる。反応温度としては-20℃から 100℃にて、好適には 0℃から 50℃にて実施する事ができる。

本発明の新規化合物の投与形態としては、経口投与のための固体組成物、液体組成物及びその他の組成物及び非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等を挙げる事ができる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。経口投与のための液体組成物は薬剂的に許容される乳濁剤、シロップ剤等が含まれる。経口投与のためのその他の組成物としてはスプ

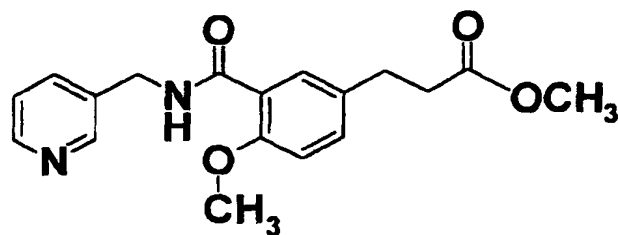
レー剤が含まれる。また非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性または非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を具体例によって説明するがこれらの例によって本発明が限定されるものではない。

(実施例 1)

3-[3-[N-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]-4-メトキシフェニル]
プロピオン酸メチル

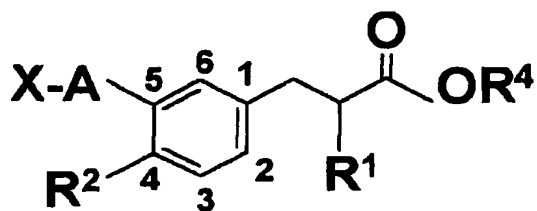


2-メトキシ-5-[(2-メトキシカルボニル)エチル]安息香酸(666mg, 3.00mmol) [特願 2000-157600]、3-(アミノメチル)ピリジン(422mg, 3.90mmol)、トリエチルアミン(1.04mL, 7.50mmol)及び脱水塩化メチレン 30mL を混合し、氷冷攪拌下 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロライド(711mg, 4.20mmol)を脱水塩化メチレン 20 mL に溶かし滴下した。次に 0℃にて 30 分、室温にて 6 時間攪拌後反応液を水及び 0.5mol/L 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)にて精製し、450mg(46%)の表題化合物を無色油状物として得た。

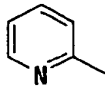
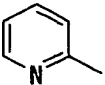
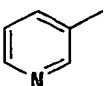
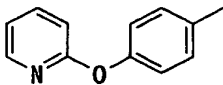
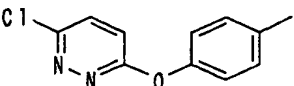
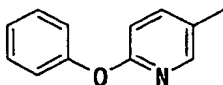
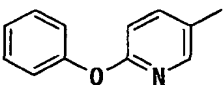
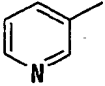
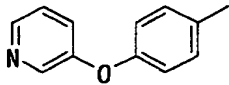
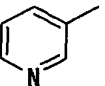
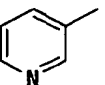
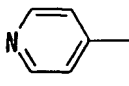
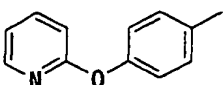
質量分析値 m/z 328(M^+)

(実施例 2 - 1 4)

実施例 1 と同様に 2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾリウムクロライドを用いた縮合反応により、表 2 に示す化合物を得た。



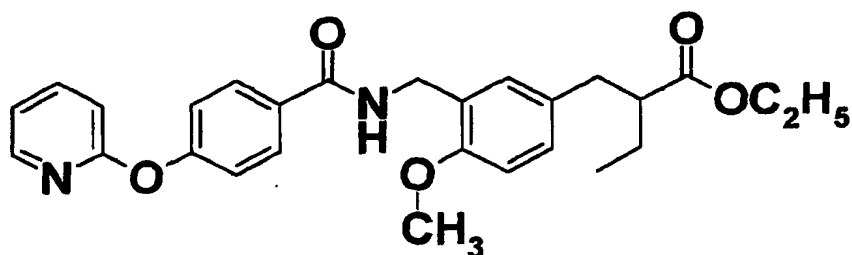
(表2)

実施例	R ¹	R ²	R ⁴	A	Aの置換位置	X	質量分析値 EI ⁺ ;(M/Z)
2	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ NHCO	1		328(M ⁺)
3	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ NHCO	1		371(M+H) ^{+a)}
4	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ NHCO	1		371(M+H) ^{+a)}
5	C ₂ H ₅	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ NHCO	1		448(M ⁺)
6	C ₂ H ₅	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ NHCO	1		483(M ⁺)
7	H	OCH ₃	CH ₃	NHCO	1		406(M ⁺)
8	C ₂ H ₅	OCH ₃	CH ₃	NHCO	1		434(M ⁺)
9	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₂ CONH	2		328(M ⁺)
10	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	CONHCH ₂	1		462(M ⁺)
11	C ₂ H ₅	OCH ₃	C ₂ H ₅	NHCOCH ₂	1		371(M+H) ^{+a)}
12	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ CONH	1		372(M ⁺)
13	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₂ CONH	1		372(M ⁺)
14	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CONHCH ₂	1		476(M ⁺)

a) イオンモードFAB⁺

(実施例 15)

2-[[3-[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル] カルボニルアミノ] メチル] -4-メトキシフェニル] メチル] 酪酸エチル

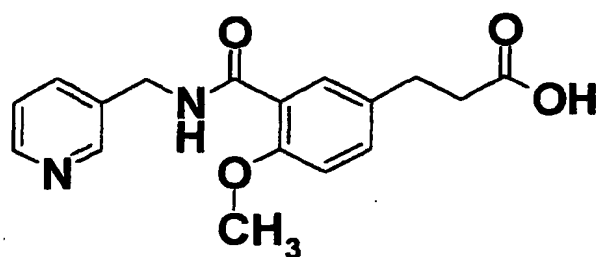


2-[(3-アミノメチル-4-メトキシフェニル)メチル] 酪酸エチル 塩酸塩(302mg, 1.00mmol) [特願 2000-158424] とトリエチルアミン(390 μ L, 2.80mmol)の脱水塩化メチレン 10mL 溶液に氷冷攪拌下クロロ炭酸エチル(105 μ L, 1.10mmol)を加え氷冷下 20 分攪拌した。次に 4-(2-ピリジルオキシ)安息香酸(237mg, 1.10mmol)を加え氷冷下 1 時間、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え水、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル=3:2v/v)にて精製し、317mg(68%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 462(M^+).

(実施例 16)

3-[3-[*N*-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]-4-メトキシフェニル] プロピオン酸



3-[3-[*N*-(3-ピリジルメチル)カルバモイル]-4-メトキシフェニル]プロピオン酸メチル (200mg, 0.609mmol) とメタノール 10mL、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 10mL を混合し、60℃で 4 時間攪拌後反応液を減圧下濃縮した。残留物を氷冷下 2mol/L 塩酸で中和し生じた沈殿を濾過、乾燥して無色粉末の表題化合物を 90.0mg (47%) 得た。

融点 175–176℃; 質量分析値 m/z 314(M^+);

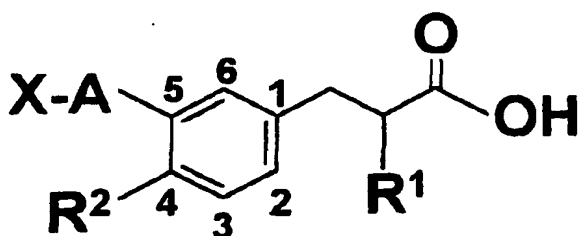
元素分析値(%) $C_{17}H_{18}N_2O_4 \cdot 1/5H_2O$ (317.94):

計算値 C, 64.22; H, 5.83; N, 8.81.


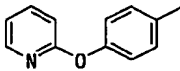
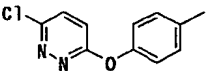
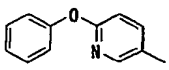
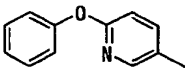

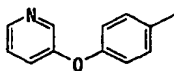
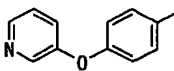

実測値 C, 64.28; H, 5.77; N, 8.68.

(実施例 17 – 25)

実施例 16 と同様の手法により表 3 に示す化合物を得た。



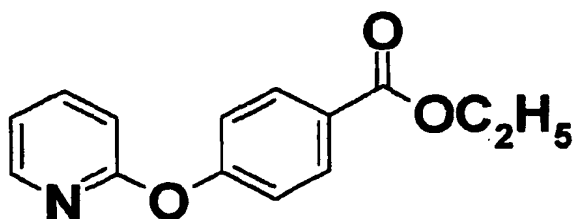
(表3)

実施例	R ¹	R ²	A	Aの置換位置	X	質量分析値 EI ⁺ :(M/Z) 融点(°C)	元素分析値(%) 計:計算値 実:実測値
17	C ₂ H ₅	OCH ₃	CH ₂ NHCO	1		<u>342(M⁺)</u> 129-130	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ · 1/5H ₂ O 計:C 65.96,H 6.53,N 8.10 実:C 66.07,H 6.50,N 8.08
18	C ₂ H ₅	OCH ₃	CH ₂ NHCO	1		<u>434(M⁺)</u> 138-139	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ 計:C 69.11,H 6.03,N 6.45 実:C 68.78,H 6.13,N 6.41
19	C ₂ H ₅	OCH ₃	CH ₂ NHCO	1		<u>469(M⁺)</u> foam	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₃ O ₅ 計:C 61.34,H 5.15,N 8.94 実:C 61.57,H 5.44,N 8.24
20	H	OCH ₃	NHCO	1		<u>392(M⁺)</u> 131-132	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ · 1/5H ₂ O 計:C 66.73,H 5.19,N 7.07 実:C 66.55,H 5.15,N 7.01
21	C ₂ H ₅	OCH ₃	NHCO	1		<u>420(M⁺)</u> 59-61	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₅ 計:C 68.56,H 5.75,N 6.66 実:C 68.18,H 5.96,N 6.55
22	H	OCH ₃	CH ₂ CONH	2		<u>314(M⁺)</u> 173-175	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄ 計:C 64.96,H 5.77,N 8.91 実:C 64.92,H 5.79,N 8.52
23	C ₂ H ₅	OCH ₃	CONHCH ₂	1		<u>435(M+H)⁺a)</u> foam	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ · 1/5H ₂ O 計:C 68.54,H 6.07,N 6.39 実:C 68.58,H 6.26,N 6.37
24	C ₂ H ₅	OCH ₃	CONHCH ₂	1		<u>434(M⁺)</u> 56-58	C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₅ · 1/10H ₂ O 計:C 68.82,H 6.05,N 6.42 実:C 68.64,H 6.04,N 6.46
25	C ₂ H ₅	OCH ₃	NHCOCH ₂	1		<u>343(M+H)⁺a)</u> 158-160	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ · 1/2H ₂ O 計:C 64.94,H 6.60,N 7.97 実:C 65.12,H 6.55,N 7.99

a) イオンモード; FAB⁺

(参考例1)

2-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)ピリジン

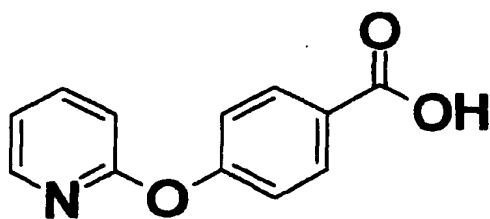


2-ブロモピリジン(1.98mL, 20.0mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸エチル(6.71g, 40.0mmol)及び炭酸カリウム(2.78g, 20.0mmol)を混合し、150℃から 160℃で 6 時間攪拌した。放冷後 8%水酸化ナトリウム水溶液 20mL を加えジエチルエーテル抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル = 10:1v/v)にて精製し、1.26g(26%)の表題化合物を無色油状物として得た。

質量分析値 m/z 243(M^+)。

(参考例 2)

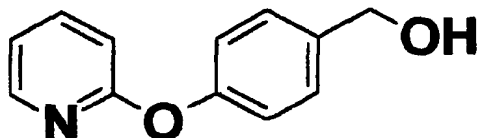
4-(2-ピリジルオキシ)安息香酸



2-(4-エトキシカルボニルフェノキシ)ピリジン(2.43g, 9.99mmol)、エタノール 90mL 及び 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 50mL を混合し室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し残留物を希塩酸で pH3 から 4 とし、生じた沈殿物を濾過、水洗後乾燥する事により 2.07g(96%)の表題化合物を無色粉末として得た。

質量分析値 m/z 215(M^+)。

(参考例 3)

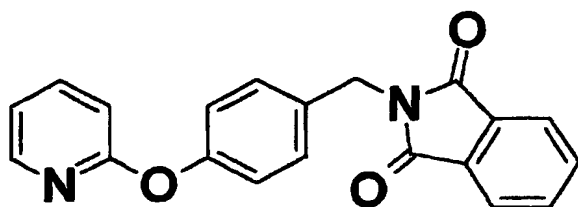
2-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)ピリジン

アルゴンガス雰囲気下、4-(2-ピリジルオキシ)安息香酸(1.08g, 5.02mmol)を脱水テトラヒドロフラン 20mL に溶かした。氷冷攪拌下 1mol/L ボラン-テトラヒドロフラン錯体(15.1mL, 15.1mmol)を 5 分で滴下し一晩室温放置した。氷冷下 6mol/L 塩酸 2mL を滴下し 30 分攪拌後反応液を減圧濃縮した。残留物を 100mL の氷水中に注ぎ食塩を飽和させ、炭酸カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液は無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する事により 1.01g(100%)の表題化合物を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.70 (2H, s), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.99 (1H, ddd, $J = 7.3, 4.9, 1.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 8.19 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz).

(参考例 4)

2-[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-2,3-ジオン

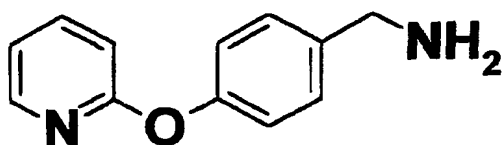


2-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)ピリジン(1.13g, 5.62mmol)、フタルイミド(0.928g, 6.18mmol)、トリフェニルホスフィン(1.69g, 6.25mmol)及び脱水テトラヒドロフラン 40mL を混合し、アルゴンガス雰囲気、氷冷攪拌下アゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液; 2.55mL, 5.62mmol)を滴下し室温にて 3 日間放置した。反応液を濃縮し残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル = 2:1v/v)にて精製し、1.44g(78%)の表題化合物を無色結晶として得た。

質量分析値 m/z 330(M^+).

(参考例 5)

2-(4-アミノメチルフェノキシ)ピリジン



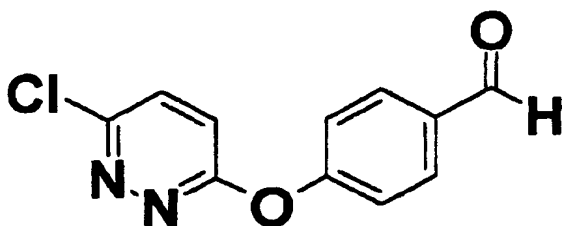
2- [[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル] メチル] -2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-2,3-ジオン(1.44g, 4.36mmol)、ヒドラジーン水和物(0.432mL, 8.73mmol)、エタノール 45mL を混合し 4.5 時間加熱還流した。沈殿物を濾過し濾液を濃縮後脱水テトラヒドロフラン 60 mL を加え 2 時間加熱還流した後-20℃に冷却した。沈殿物を濾過し

濾液を濃縮して得られた残留物に水を加え 5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後食塩を飽和させた。次にジエチルエーテル抽出を行い抽出液は 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮する事により、785mg(90%)の表題化合物を黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 200(M^+).

(参考例 6)

3-クロロ-6-(4-ホルミルフェノキシ)ピリダジン

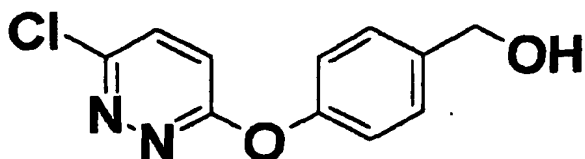


3,6-ジクロロピリダジン(3.00g, 20.1mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド(2.46g, 20.1mmol)、炭酸カリウム(2.78g, 20.1mmol)及び *N,N*-ジメチルホルムアミド 60mL を混合し 1 時間加熱還流した。反応液を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル = 1:1v/v)にて精製し、4.06g(86%)の表題化合物を無色結晶状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.01 (1H, s).

(参考例 7)

3-クロロ-6-(4-ヒドロキシメチルフェノキシ)ピリダジン

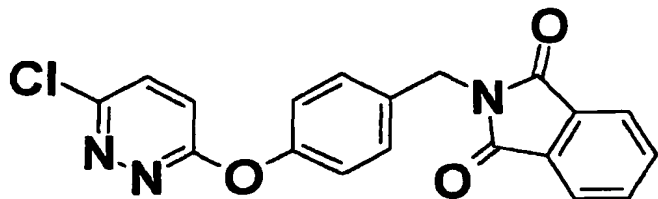


3-クロロ-6-(4-ホルミルフェノキシ)ピリダジン(4.06g, 17.3mmol) 及びメタノール 200mL を混合し、氷冷攪拌下水素化ホウ素ナトリウム(654mg, 17.3mmol)を加え 15 分攪拌した。反応液に水を加えメタノールを留去した。残留物を水中に注ぎ酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 *n*-ヘキサン:酢酸エチル = 1:2v/v)にて精製し、3.10g(76%)の表題化合物を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.71 (2H, s)、 7.15-7.19 (3H, m)、 7.42 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 9.3$ Hz).

(参考例 8)

2-[[4-[3-(6-クロロピリダジニルオキシ)フェニル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-2,3-ジオン

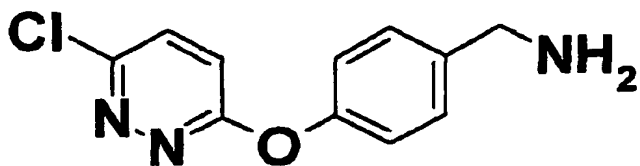


実施例 4 と同様の操作により表題化合物を無色結晶状粉末として得た。

質量分析値 m/z 365(M^+).

(参考例 9)

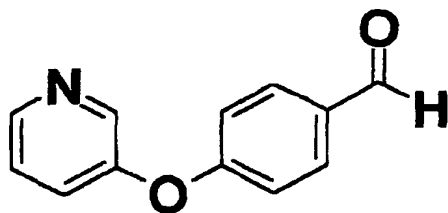
3-(4-アミノメチルフェノキシ)-6-クロロピリダジン



参考例 5 と同様の操作により表題化合物を茶褐色油状物として得た。
質量分析値 m/z 234(M-H)⁺.

(参考例 10)

3-(4-ホルミルフェノキシ)ピリジン

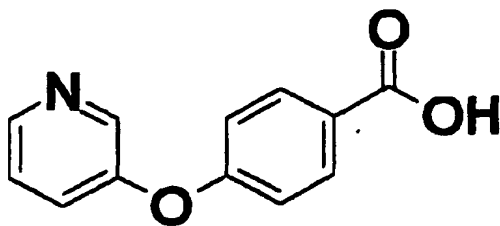


参考例 6 と同様の操作により、3-ヒドロキシピリジンと 4-ヒドロキシベンズアルデヒドを出発原料に用いて表題化合物を黄色油状物として得た。

質量分析値 m/z 199(M⁺).

(参考例 11)

4-(3-ピリジルオキシ)安息香酸

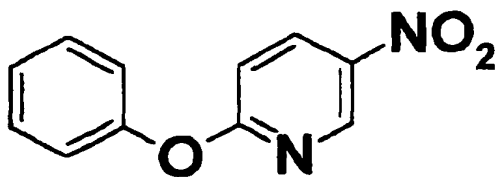


3-(4-ホルミルフェノキシ)ピリジン(2.40g, 12.0mmol)及びアセトン 50mL を混合し、氷冷攪拌下 2.67mol/L ジョーンズ試薬(4.00mL, 10.7mmol)を加えた。30 分氷冷下攪拌後さらに 2.67mol/L ジョーンズ試薬(3.00mL, 8.00mmol)を加え 2 時間氷冷攪拌した。反応液に水を加え 2mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和しクロロホルム 100mL を加えセライトを通して濾過した。不溶物は熱クロロホルムで洗浄した。クロロホルム層を分別後水層はクロロホルム抽出した。各クロロホルムを合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する事により 1.40g(54%)の表題化合物を乳白色粉末として得た。

質量分析値 m/z 215(M^+)。

(参考例 12)

3-ニトロ-6-フェノキシピリジン



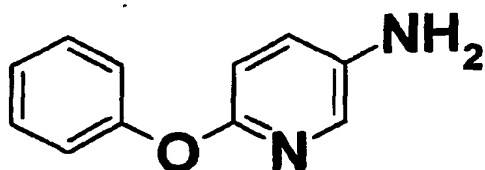
フェノール(4.10g, 43.6mmol)及び 50%水酸化ナトリウム水溶液 50mL を混合し 50 分攪拌した。次に 2-クロロ-6-ニトロピリジン(6.90g, 43.5mmol)、テトラ *n*-ブチルアンモニウムクロライド(1.20g, 4.32mmol)及びベンゼン 60mL を加え室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に

水を加え塩化メチレンで抽出した。抽出液は水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮する事により 8.77g(93%)の表題化合物を茶褐色粉末として得た。

質量分析値 m/z 216(M^+).

(参考例 13)

3-アミノ-6-フェノキシピリジン

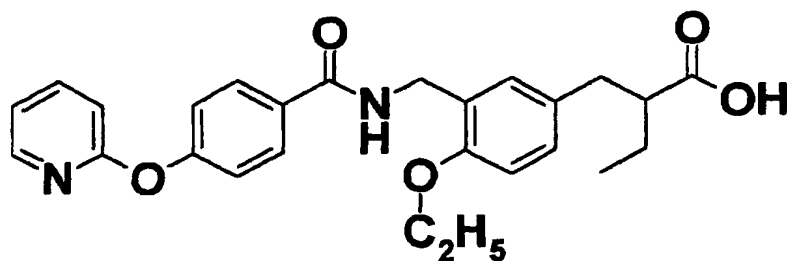


3-ニトロ-6-フェノキシピリジン(8.77g, 40.6mmol)、10%パラジウム担持活性炭(1.20g)、酢酸エチルとエタノールの 1:1 混合溶媒(250mL)を混合し、室温で初気圧 196kPa で水素添加した。触媒を濾取、エタノール洗浄後濾液を濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液 n -ヘキサン:酢酸エチル = 1:1v/v)にて精製し、6.50g(86%)の表題化合物を微黄色針状晶として得た。

質量分析値 m/z 186(M^+)

(実施例 26)

2-[[4-エトキシ-3-[[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル]メチル]酪酸



実施例 16 と同様の手法により表題化合物を白色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.48-1.55 (1H, m), 1.58-1.67 (1H, m), 2.45-2.52 (1H, m), 2.67 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J = 13.7, 8.8$ Hz), 4.02 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.53 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.70 (1H, dt, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 4.9, 2.0$ Hz).

高分解能質量分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 計算値 448.1998 実測値 448.1996

(実施例 27、28)

ラセミ混合物である実施例 26 の化合物を光学分割用カラムによる HPLC システム [カラム: CHIRALPAK AD 1.0 ϕ ×25 cm (DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD)、溶離液: n-ヘキサン:2-プロパノール:酢酸 = 90:10:0.1、流速: 3.0 ml/min、温度: 40°C、検出: UV 268 nm] を用いて光学分取し、実施例 27、28 に示す光学活性化合物を得た。

(実施例 27)

(+)-2-[[4-エトキシ-3-[[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル]メチル]酪酸

HPLC 保持時間 : 65.1 min

白色アモルファス

旋光性 : 右旋性

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.45 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.52-2.60 (1H, m), 2.72 (1H, dd, $J = 5.4$, 13.7 Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 8.8$, 13.7 Hz), 4.07 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.60 (2H, dd, $J = 3.4$, 5.9 Hz), 6.76 (1H, brt, $J = 5.9$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.16-7.18 (3H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), a CH_2 peak dissolved into H_2O .

高分解能質量分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 計算値 448.1998 実測値 448.1996.

(実施例 28)

(-)-2-[[4-エトキシ-3-[[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル]メチル]酪酸

HPLC 保持時間 : 71.9 min

白色アモルファス

旋光性 : 左旋性

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.45 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.51-2.59 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J = 5.9$, 13.7 Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 8.8$, 13.7 Hz), 4.07 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.60 (2H, dd, $J = 3.4$, 5.9 Hz), 6.76 (1H, brt, J

= 5.9 Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.16-7.18 (3H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), a CH_2 peak dissolved into H_2O .

高分解能質量分析値 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ 計算値 448.1998 実測値 448.1996.

産業上利用可能性

本発明化合物である一般式(1)で示される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物はヒト PPAR に対する転写活性化作用を有し高脂血症や動脈硬化症、糖尿病、肥満症等の代謝性疾患の予防治療剤として有用である。

本発明化合物のヒト PPAR に対する転写活性化作用は以下の試験法によって確認される。

<ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(PPAR)に対する転写活性化試験>

10%脱脂牛血清を含むダルベッコ変法イーグル培地(FCS/DMEM)にて培養した CHO 細胞に、酵母の転写因子の DNA 結合領域とヒト型 PPAR の各リガンド結合領域 (*Biochemistry*, 1993, 32, 5598) との融合蛋白質を発現する受容体プラスミド及びそのレポータープラスミド (STRATAGENE 社)、及び内部標準用のウミシイタケルシフェラーゼプラスミド (PROMEGA 社) をリポフェクトアミンにて無血清状態にてコトランスフェクションした。その後 10%SFCS/DMEM 中で被検化合物を添加して 24 時間後に両ルシフェラーゼ活性を測定し、内部標準により補正した。

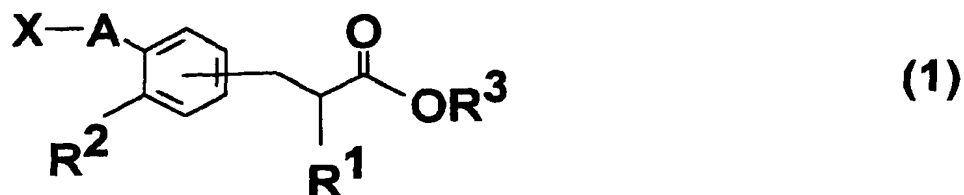
結果を表 1 に示す。これらの結果より、本発明化合物は PPAR に対して強力な転写活性化作用を有することが示された。

(表 1)

転写活性化作用			
実施例番号	PPAR α EC ₅₀ (μ mol/L)	PPAR γ EC ₅₀ (μ mol/L)	PPAR δ EC ₅₀ (μ mol/L)
18	0.14	9.6	>100
23	0.34	5.4	2.2
26	0.044	0.41	0.19
27	0.060	0.55	0.21
28	0.19	0.58	1.1

請求の範囲

1. 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、炭素数 1 から 4 の低級アルキル基または炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、 R^2 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A 部分は $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ または $-\text{CONHCH}_2-$ の連結様式を表し、X は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または Y-O-Ph 基(但し Y は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または無置換ないし置換基を有していても良いピリダジニル基を表し、Ph はフェニレン基を表す)を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は A 置換基あるいは R^2 置換基のパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

2. R^1 がエチル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

3. R^1 がメトキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

4. R^2 がメトキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

5. R^2 がエトキシ基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

6. A 部分の結合様式が $-\text{CH}_2\text{NHC}=\text{O}-$ である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

7. A 部分の結合様式が $-\text{CONHCH}_2-$ である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

8. X が無置換または置換基を有していても良いピリジル基である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

9. X が Y-O-Ph 基(但し Y は無置換または置換基を有していても良いピリジル基、無置換または置換基を有していても良いピリダジニル基を表し、Ph はフェニレン基を表す)である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

10. 2-[[3-[[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル]メチル]カルバモイル]-4-メトキシフェニル]メチル] 酪酸である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

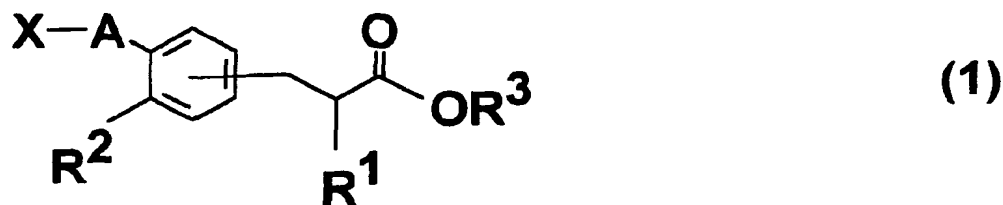
11. 2-[[4-エトキシ-3-[[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル]メチル] 酪酸である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

1 2 . 2-[[3-[[[4-(3-ピリジルオキシ)フェニル]カルボニルアミノ]メチル]-4-メトキシフェニル]メチル] 酪酸である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

1 3 . (+)-2-[[4-エトキシ-3-[[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル]メチル]酪酸である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

1 4 . (-)-2-[[4-エトキシ-3-[[[4-(2-ピリジルオキシ)フェニル]カルボニルアミノ]メチル]フェニル]メチル]酪酸である請求項 1 記載の置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物。

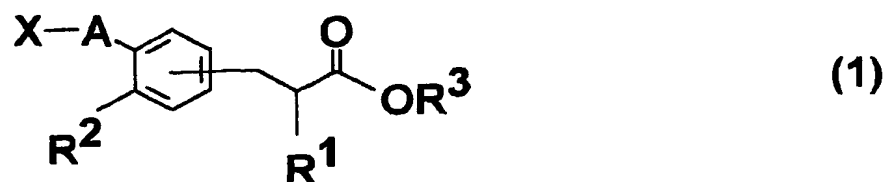
1 5 . 一般式(1)



[式中、 R^1 は水素原子、炭素数 1 から 4 の低級アルキル基または炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、 R^2 は炭素数 1 から 3 の低級アルコキシ基を表し、 R^3 は水素原子または炭素数 1 から 4 の低級アルキル基を表し、A 部分は $-NHCO-$ 、 $-CH_2NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-CH_2CONH-$ 、 $-NHCOCH_2-$ または $-CONHCH_2-$ の連結様式を表し、X は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または Y-O-Ph 基(但し Y は無置換ないし置換基を有していても良いピリジル基または無置換ないし置換基を有していても良いピリダジニル基を表し、Ph はフェニレン基を表す)を表し、カルボン酸残基部分の置換位置は A 置換基ある

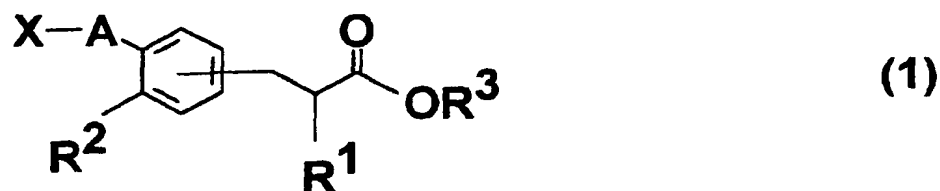
いは R^2 置換基のパラ位である]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする PPAR α アゴニスト。

16. 一般式(1)



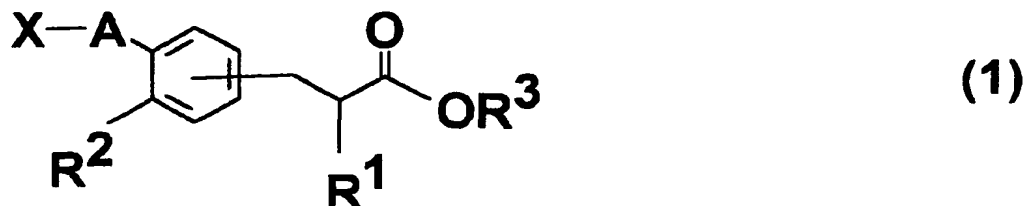
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、X は上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする PPAR α 及び PPAR γ のデュアルアゴニスト。

17. 一般式(1)



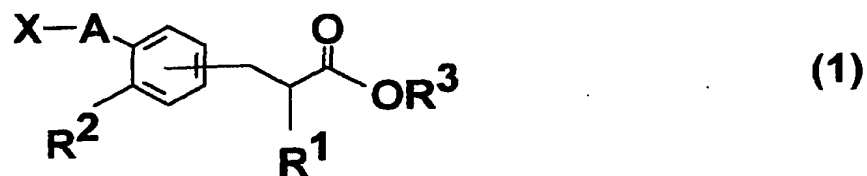
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、X は上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも 1 種類以上を有効成分とする PPAR α 及び PPAR δ のデュアルアゴニスト。

18. 一般式(1)



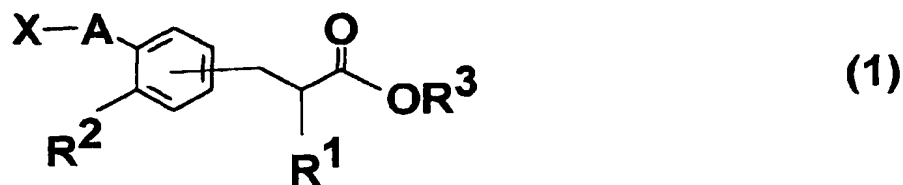
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、Xは上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする PPAR α 、PPAR γ 及び PPAR δ のトリプルアゴニスト。

19. 一般式(1)



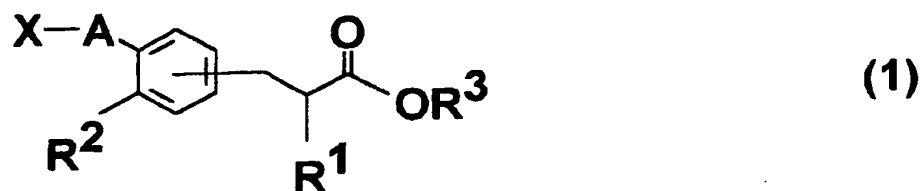
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、Xは上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする医薬。

20. 一般式(1)



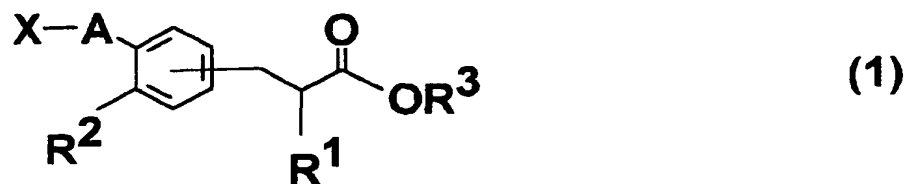
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、Xは上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする脂質低下薬。

2 1 . 一般式(1)



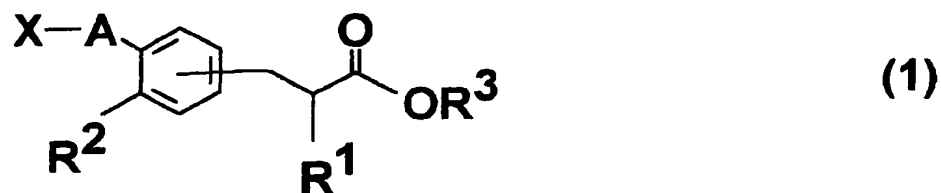
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、Xは上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする動脈硬化症の予防及び治療薬。

2 2 . 一般式(1)



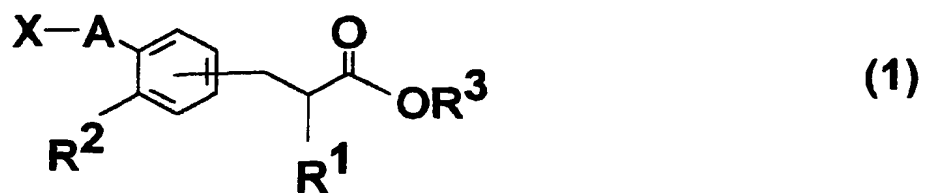
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、Xは上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする糖尿病の予防及び治療薬。

2 3 . 一般式(1)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、A、Xは上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とする肥満症の予防及び治療薬。

24. 一般式(1)



[式中、R¹、R²、R³、A、Xは上記に同じ]で表される置換カルボン酸誘導体及びその薬剤上許容される塩並びにその水和物の少なくとも1種類以上を有効成分とするシンドローム X 症候群の予防及び治療薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10564

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ C07D213/40, 213/56, 213/643, 213/75, 237/14,
A61K31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/44, 31/50, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D213/00-213/90, 237/00-237/36,
A61K31/44-31/50, A61P1/00-43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 881219 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 02 December, 1998 (02.12.1998), Claims; Table 5	1-6, 8, 15-24
A	& JP 9-169746 A Claims; Table 5 & WO 97/22600 A1 & AU 9720116 A & CN 1205695 A & US 5948803 A & HU 200000449 A2 & KR 2000064428 A	7, 9-14
Y	WO 97/32863 A1 (TORII PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 12 September, 1997 (12.09.1997), Claims; Table 1	1-8, 15-24 9-14
A	& AU 9722313 A	
Y	JP 51-136646 A (Boehringer Mannheim GmbH), 26 November, 1976 (26.11.1976), Claims	1-8, 15-24
A	& US 4113871 A & US 4238506 A & BE 840801 A & DE 2517229 A & DE 2604560 A & NL 7603947 A & SE 9404381 A	9-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
10 January, 2002 (10.01.02)

Date of mailing of the international search report
22 January, 2002 (22.01.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/10564

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& DK 7601485 & FI 7601004 A & FR 2307528 A & PT 65019 A & DD 124974 A & ZA 7602285 A & GB 1484848 A & AT 7602836 A & CS 7602421 A & AT 7704756 A & AT 7801015 A & CA 1047513 A & SU 618038 A & IL 49411 A & RO73520 A	
Y	WO 97/25042 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC), 17 July, 1997 (17.07.1997), Claims	15-24
A	& JP 2000-503643 A & EP 879053 A & AU 9714397 A & AU 200043819 A & ZA 9700171 A & NO 9803147 A & SK 9800925 A3 & CZ 9802163 A3 & BR 9706968 A & HU 9900560 A2 & CN 1212622 A & MX 9805539 A1 & KR 99077099 A & US 6166049 A	1-14
Y	WO 97/36579 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 09 October, 1997 (09.10.1997), Claims	15-24
A	& AU 9725061 A & ZA 9702685 A & US 6028109 A	1-14
PX	WO 01/25181 A1 (EISAI CO., LTD.), 12 April, 2001 (12.04.2001), Claims; & AU 200074499	1-24
PY	WO 01/14349 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 01 March, 2001 (01.03.2001), Claims & AU 200065945 A	1-24
PY PA	WO 01/14350 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 01 March, 2001 (01.03.2001), Claims & AU 200065946 A	1-6, 8, 15-24 7, 9-14
PY	WO 00/75103 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 14 December, 2000 (14.12.2000), Claims; example & JP 2001-55367 A & AU 200051067 A	1-24
PY	WO 01/21578 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.), 29 March, 2001 (29.03.2001), Claims; example & AU 200068679 A	1-24

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/40, 213/56, 213/643, 213/75, 237/14, A61K31/4402, 31/4406, 31/4409, 31/44, 31/50, A61P3/04, 3/06, 3/10, 9/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D213/00-213/90, 237/00-237/36, A61K31/44-31/50, A61P1/00-43/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP 881219 A1 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1998. 12. 02, 特許請求の範囲, 表 5,	1-6, 8, 15-24
A	& JP 9-169746 A, 特許請求の範囲, 表 5, & WO 97/22600 A1, & AU 9720116 A, & CN 1205695 A, & US 5948803 A, & HU 200000449 A2, & KR 2000064428 A	7, 9-14
Y	WO 97/32863 A1 (鳥居薬品株式会社) 1997. 09. 12, 特許請求の範囲, 表 1, & AU 9722313 A	1-8, 15-24
A		9-14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列举されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 10. 01. 02	国際調査報告の発送日 22.01.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 荒木 英 則	4 C 9736 電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 51-136646 A (ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング)	1-8, 15-24
A	1976. 11. 26, 特許請求の範囲, & US 4113871 A, & US 4238506 A, & BE 840801 A, & DE 2517229 A, & DE 2604560 A, & NL 7603947 A, & SE 9404381 A, & DK 7601485, & FI 7601004 A, & FR 2307528 A, & PT 65019 A, & DD 124974 A, & ZA 7602285 A, & GB 1484848 A, & AT 7602836 A, & CS 7602421 A, & AT 7704756 A, & AT 7801015 A, & CA 1047513 A, & SU 618038 A, & IL 49411 A, & RO73520 A	9-14
Y	WO 97/25042 A1 (SMITHKLINE BEECHAM PLC)	15-24
A	1997. 07. 17, 特許請求の範囲, & JP 2000-503643 A, & EP 879053 A, & AU 9714397 A, & AU 200043819 A, & ZA 9700171 A, & NO 9803147 A, & SK 9800925 A3, & CZ 9802163 A3, & BR 9706968 A, & HU 9900560 A2, & CN 1212622 A, & MX 9805539 A1, & KR 99077099 A, & US 6166049 A	1-14
Y	WO 97/36579 A1 (GLAXO GROUP LIMITED)	15-24
A	1997. 10. 09, 特許請求の範囲, & AU 9725061 A, & ZA 9702685 A, & US 6028109 A	1-14
PX	WO 01/25181 A1 (エーザイ株式会社)	1-24
	2001. 04. 12, 特許請求の範囲, & AU 200074499	
PY	WO 01/14349 A1 (杏林製薬株式会社)	1-24
	2001. 03. 01, 特許請求の範囲, & AU 200065945 A	
PY	WO 01/14350 A1 (杏林製薬株式会社)	1-6, 8, 15-24
PA	2001. 03. 01, 特許請求の範囲, & AU 200065946 A	7, 9-14
PY	WO 00/75103 A1 (杏林製薬株式会社)	1-24
	2000. 12. 14, 特許請求の範囲, 実施例, & JP 2001-55367 A, & AU 200051067 A	
PY	WO 01/21578 A1 (杏林製薬株式会社)	1-24
	2001. 03. 29, 特許請求の範囲, 実施例, & AU 200068679 A	